

Aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*„Charakterisierung der Bedeutung von Entzündung der Haut auf die
Wahrnehmung von Juckreiz“*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Fiona André
aus Frankreich

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltverzeichnis

INHALTVERZEICHNIS	2
VORBEMERKUNG	3
ZUSAMMENFASSUNG	4
SUMMARY	5
ZIELSETZUNG	6
EINLEITUNG	7
Chronischer Juckreiz	7
Juckreizmodelle mit Mucuna Pruriens (Cowhage)	9
Modelle für Hautentzündungen	10
MATERIAL UND METHODEN	11
Probanden	11
Ekzemanduktion	11
Hautphysiologische Bewertungen	11
Pruritusinduktion und Messung	12
Statistische Analysen und graphische Darstellung	13
ERGEBNISSE	14
Eigenschaften der experimentellen Hautentzündung	14
Hautentzündung erhöht die Intensität des Juckreizes	15
Korrelationen mit der maximalen Juckreizintensität	15
Hautentzündungen verändern die sensorische Wahrnehmung von Juckreiz	16
DISKUSSION	17
Profil des Verlaufs der Juckreizintensität entspricht der anderer Studien mit Cowhage Provokation	17
Kann das hier verwendete Juckreizmodell auf andere Hauterkrankungen extrapoliert werden?	17
Cowhage induzierter Juckreiz ist intensiver auf entzündlicher Haut	18
Korrelationen mit Juckreizintensität	18
Korrelation zwischen der maximalen Juckreizintensität bei entzündeter und nicht entzündeter Haut	19
Juckreiz ist bei allen bis auf zwei Probanden bei entzündeter Haut erhöht	20
LITERATURVERZEICHNIS	21
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	26
ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	27
AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST	28
DRUCKEXEMPLAR DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATION	29
LEBENSLAUF	34
PUBLIKATIONSLISTE	36
DANKSAGUNG	37

Vorbemerkung

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.

2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871

Übersetzung durch die Autorin

Zusammenfassung

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871

Übersetzung durch die Autorin

Hintergrund: Juckreiz, definiert als ein unangenehmes Hautgefühl, das den Drang zum Kratzen hervorruft, ist ein Symptom, das in der dermatologischen Praxis täglich auftritt. Die von Juckreiz betroffenen Patienten haben zumeist einen sehr hohen Leidensdruck, und trotz der jüngsten Fortschritte in der Behandlung von Juckreiz bei entzündlichen Erkrankungen bleibt das Verständnis der Pathophysiologie eine Herausforderung.

Ziel und Methoden: Das Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung der spezifischen Eigenschaften von Juckreiz auf entzündlich veränderter Haut im Vergleich zu nicht entzündeter Haut. Hierfür wurde bei 30 gesunden Probanden sowohl auf normaler als auch auf experimentell induzierter subakut entzündlich veränderter Haut mit standardisierten Methoden Juckreiz erzeugt und die Intensität und Qualität des Juckreizes verglichen.

Ergebnisse: Die Induktion eines subakuten Ekzems durch das wiederholte Auftragen von 2% Natriumlaurylsulfat führte innerhalb von 7 Tagen zu einem milden aber robusten Ekzem. Der experimentell durch die Härchen der Juckbohne (Cowhage) induzierte Juckreiz zeigte sich auf entzündeter im Vergleich zu nicht entzündeter Haut deutlich höher, wobei das Ausmaß der Hautentzündung (d.h. der Schweregrad des Ekzems) nicht mit der maximalen Juckreizintensität korrelierte. Der Gesamtverlauf der Juckreizbewertungen, also die Dauer des Juckreizes und die relative Intensität des Juckreizes über die Zeit, waren in entzündeter und nicht entzündeter Haut vergleichbar. Die Qualitäten des durch Cowhage verursachten Juckreizes unterschieden sich jedoch signifikant, mit deutlich mehr „brennen“ und „schmerzhaft empfindungen“ bei entzündeter als bei nicht entzündeter Haut. Eine starke Korrelation der Juckreizintensität auf entzündlich veränderter Haut zeigte sich mit der maximalen Juckreizintensität bei nicht entzündeter Haut, d.h. Probanden, die auf nicht entzündeter Haut eine hohe maximale Juckreizintensität zeigen, berichten auch bei entzündeter Haut über hohen Juckreiz.

Schlussfolgerung: Zusammengefasst wird Juckreiz auf entzündeter Haut als intensiver, schmerzhafter und brennender wahrgenommen.

Summary

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871

Übersetzung durch die Autorin

Background: Itch, defined as an unpleasant cutaneous sensation that provokes the urge to scratch, is a very common symptom in dermatological practice. Patients suffering from itch are most often severely impaired in their quality of life, and in spite of recent progress in the treatment of itch in inflammatory diseases, understanding the pathophysiology of itch remains challenging.

Aim and Methods: The aim of this work was to characterize the specific characteristics of itch in inflamed as compared to non-inflamed skin. For this purpose, itch was induced in 30 healthy volunteers on normal as well as experimentally induced subacute inflamed skin using standardized methods, and the intensity and quality of itch was assessed.

Results: The repeated application of 2% sodium lauryl sulphate resulted in a mild but robust induction of eczema within 7 days of treatment. Experimental itch induced by the spicules of a tropical legume, cowhage, was markedly higher in inflamed skin as compared to non-inflamed skin, although the extent of skin inflammation (i.e. the severity of the eczema) did not correlate with the maximum itch intensity. The overall course of the itch ratings, i.e. duration and relative intensity over time, were comparable in inflamed and non-inflamed skin. The quality of cowhage-induced itch, however, was significantly different between itch in non-inflamed and inflamed skin, with statistically significant more “burning” and “painful sensations” in inflamed skin. A strong correlation of itch intensity on inflamed skin was identified with the maximum itch intensity on non-inflamed skin, i.e. test persons showing a high maximum itch intensity on non-inflamed skin also report higher maximum itch intensity on inflamed skin.

Conclusion: Taken together, itch in inflamed skin is perceived as more intense, painful and burning.

Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung von nicht-histaminergem, PAR-2-vermitteltem Juckreiz auf entzündlich veränderter Haut im Vergleich zu nicht entzündeter Haut hinsichtlich Intensität, Dauer und Qualität.

Zu diesem Zweck wurde eine subakute Hautentzündung durch wiederholtes Waschen mit Natriumlaurylsulfat (SLS 2%) über einen Zeitraum von 7 Tagen an den volaren Unterarmen von 30 gesunden Probanden induziert und anschließend standardisiert Juckreiz ausgelöst. Der durch die Härchen der Juckbohne („cowhage“; eine tropische Hülsenfrucht) hervorgerufene Juckreiz ist ein nicht-histaminergem, PAR-2-vermittelter Juckreiz und ähnelt dabei dem bei Neurodermitis auftretendem Juckreiz. Im Anschluss an die Juckreizinduktion erfolgte die Erfassung von Juckreizintensität und –dauer über 30 Minuten auf einer visuellen Analogskala sowie die Erfassung der Juckreizqualitäten und verschiedener Hautparameter wie Erythem (mittels Mexameter), Wasserverlust (mittels Tewameter) und Hautfeuchte (mittels Corneometer).

Durch diese Untersuchungen sollte unter standardisierten Bedingungen geklärt werden ob eine entzündete Haut das Ausmaß und die Wahrnehmung von Histamin-unabhängigem Juckreiz beeinflusst.

Einleitung

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871

Übersetzung durch die Autorin

Chronischer Juckreiz

Juckreiz oder Pruritus ist jedem bekannt der z.B. schon einmal von einem Insekt gestochen, Kontakt mit Brennnesseln hatte oder der nach dem Friseurbesuch noch Härchen unter dem T-Shirt hatte – also nahezu jedem Menschen. In diesen und vielen anderen Fällen kann Juckreiz lästig und störend sein. Vor einigen Jahrhunderten beschrieb Samuel Hafenreffer, Dermatologe und Rektor der Universität in Tübingen und Autor des ersten Lehrbuchs der Dermatologie im deutschen Kulturraum [1], Pruritus als eine unangenehme Empfindung die den Wunsch zu Kratzen hervorruft [2]. Diese treffende Beschreibung gilt noch immer als Definition für Pruritus und erklärt sehr gut den im Deutschen am häufigsten verwendeten Begriff „Juckreiz“. Als akute Empfindung erfüllt der Juckreiz eine Aufgabe innerhalb des angeborenen Abwehrmechanismus des Körpers. Neben dem Schmerz dient der Juckreiz vermutlich als Alarmsystem, um möglicherweise schädigende oder gefährliche Substanzen aus der Haut zu entfernen. Hält der Juckreiz 6 Wochen oder länger an, wird er vom International Forum for the Study of Itch (IFSI) als chronischer Juckreiz definiert [3]. Chronischer Juckreiz ist ein wesentliches Problem in der Dermatologie, fast ein Fünftel der Allgemeinbevölkerung ist von chronischem Juckreiz betroffen [4]. Wenn man nur Patienten mit Hauterkrankungen betrachtet, findet sich sogar bei über 50% chronischer Pruritus [5]. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu die an entzündlichen Hauterkrankungen leiden, hier wirkt sich der Pruritus stark auf die Lebensqualität aus und stellt eine unbestreitbare soziale und wirtschaftliche Belastung dar. So findet sich in einer Studie von Bicker et al. z.B. bei der Neurodermitis, deren wesentliches für die Patienten belastendes Symptom der Juckreiz ist, durch direkte und indirekte und immaterielle Kosten aufgrund der Auswirkungen auf die Lebensqualität, eine berechnete jährliche finanzielle Gesamtbelastung in den USA von 4,228 Milliarden US Dollar [6].

Eine effektive Therapie von schwerem chronischen Juckreiz ist weiterhin eine bislang nicht erreichte medizinische Notwendigkeit [7]. Zur Schmerztherapie sind eine große Zahl an

verschiedenen Wirkstoffen erhältlich und in den Apotheken kann zwischen nahezu Hunderten von Schmerzmitteln gewählt werden. Zur Behandlung von nicht-histaminergem Juckreiz hingegen gibt es in Europa nicht ein einziges zugelassenes Medikament [7]. Die Wahrnehmung der Bedeutung von chronischem Juckreiz für die Betroffenen hat in den letzten Jahren in der Forschung, der behandelnden Ärzte, aber auch in der Pharmaindustrie deutlich zugenommen und so wurden zuletzt nicht nur die pathophysiologischen Mechanismen des Juckreizes verstärkt erforscht [8], sondern auch die Entwicklung zahlreicher neuer Medikamente zur Behandlung des chronischen Pruritus vorangetrieben [9]. Aktuelle Beispiele sind die durch die Zulassung von Dupilumab, einem monoklonalen Antikörper gegen IL-4R α , revolutionierte Therapie der atopischen Dermatitis [10], aber auch vielversprechende Daten zur Wirksamkeit von neuartigen Medikamenten bei der chronischen Prurigo, einer Erkrankung die durch einen immensen, zumeist sehr therapieresistenten, chronischen Pruritus gekennzeichnet ist [11]. Zwei kürzlich publizierte Phase 2 Studien zeigten hier dass die Blockade des Neurokinin 1-Rezeptors (durch das Medikament Serlopitant) oder des IL-31-Rezeptor A (durch den Antikörper Nemolizumab) zu einer guten bis sehr guten Wirksamkeit in der Therapie von Juckreiz führen können [12, 13].

Grundsätzlich wird chronischer Juckreiz klinisch klassifiziert in 1) Juckreiz auf primär entzündlicher/erkrankter Haut, 2) Juckreiz auf normaler Haut und 3) Juckreiz mit sekundären Kratzeffloreszenzen [14, 15]. Nach dieser ersten Klassifikation kann die Ätiologie des chronischen Pruritus anschließend in die Kategorien "dermatologisch", "systemisch", "neurologisch", "somatoform", "gemischten Ursprungs" und "andere" eingeteilt werden [14]. Dabei können verschiedene dieser ätiologischen Ursachen gleichzeitig bestehen (z.B. Niereneinsuffizienz bei gleichzeitig bestehender Neurodermitis), in vielen Fällen ist der Ursprung des chronischen Pruritus jedoch unbekannt [16].

In der Pathophysiologie des chronischen Pruritus können viele Faktoren eine Rolle spielen. Im Rahmen von chronischen Sensibilisierungsprozessen ist das zentrale und periphere Nervensystem von großer Bedeutung, in der Auslösung von Juckreiz in der Haut können verschiedene Mediatoren und Rezeptoren beteiligt sein. Der bekannteste Juckreiz-Mediator in der Haut ist das aus Mastzellen stammende Histamin, abgesehen von der Urtikaria (Nesselsucht) und allergischer Rhinokonjunktivitis scheint die Rolle von Histamin bei chronischem Juckreiz jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein [7]. Von dem auf verschiedenen Zellen in der Haut (z.B. sensorische Nerven, Mastzellen, Keratinozyten) exprimierten protease-activated receptor-2 (PAR-2) hingegen wird angenommen, dass er bei

chronischem Juckreiz eine größere Rolle spielen kann, insbesondere bei Juckreiz auf entzündlich veränderter Haut wie bei der Neurodermitis [17, 18]. Hier, wie auch bei anderen entzündlichen Dermatosen, findet sich eine gestörte Hautbarriere mit einer Erhöhung des epidermalen pH. Dies führt u.a. zur Induktion von Serinproteasen die wiederum zu einer Aktivierung von PAR-2 führen [17, 19]. Da PAR-2 Aktivierung nicht nur zu Juckreiz sondern auch zu einer weiteren Störung der Hautbarriere führt, entsteht ein Teufelskreis mit Entzündung/Hautbarrierestörung, Juckreiz, Kratzen, Entzündung etc..

Wenn sich Juckreiz in entzündlich veränderter Haut anders verhält als in gesunder, nicht-entzündeter, Haut, also z.B. länger, stärker oder andersartig empfunden wird, würde dies die Bedeutung und Notwendigkeit einer frühzeitigen und effektiven anti-entzündlichen Therapie unterstreichen. Die vorliegende Arbeit zielt darauf ab unser Verständnis von Juckreiz in entzündlicher Haut zu erweitern und konzentrierte sich dabei auf den Unterschied in der Juckreizwahrnehmung zwischen entzündeter und nicht entzündeter Haut.

Juckreizmodelle mit *Mucuna Pruriens* (Cowhage)

Mit zahlreichen Substanzen kann in der Haut experimentell Juckreiz hervorgerufen werden. Zur Verfügung stehen zum Beispiel die Provokation mit Histamin [20], Capsaicin [21-23], oder auch Substanz P, Neurokinin A, Neurokinin B, Trypsin oder Platelet-activating factor [24]. Der Goldstandard für die experimentelle Induktion von Histamin-unabhängigem Juckreiz bleibt jedoch die Provokation mit Cowhage [25, 26]. Cowhage ist der englische Name der Juckbohne (*Mucuna pruriens*), einer tropischen Hülsenfrucht deren Haare starken Juckreiz auslösen [25]. Der Juckreiz wird durch die Cysteinprotease Mucunain hervorgerufen welche auf den Spitzen der Härchen der Juckbohne zu finden ist. Die Protease Mucunain wiederum kann an PAR-2- und PAR-4 binden was zu einer Aktivierung von sensorischen, Juckreiz-vermittelnden C-Fasern führt [27-29]. Da PAR außerdem nachweislich an der Pathogenese des Juckreizes bei atopischer Dermatitis beteiligt sind [30], ist die klinische Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus den experimentellen Ansätzen wahrscheinlicher. Cowhage-induzierter Juckreiz geht normalerweise mit einem Stechen oder Brennen einher [31] das auch häufig bei der Neurodermitis auftritt. Kosteletzky et al. berichteten, dass Cowhage-induzierter Juckreiz bei gesunden Probanden signifikant mehr „schmerzend“, „scharf“ und „pieksend“ ist als histamininduzierter Juckreiz [32]. Studien zeigten, dass die Reaktion auf Cowhage sowohl bei gesunden als auch bei Neurodermitis-Patienten robust, reproduzierbar, zuverlässig und konsistent ist, und sprechen sich für die Verwendung von

Cowhage aus, um therapeutische Optionen bei chronischem Juckreiz zu bewerten [18, 26, 33].

Modelle für Hautentzündungen

Frühere Studien haben die Veränderungen der Haut von gesunden Probanden unter einem breiten Spektrum von Reizintensitäten und -dauern analysiert, die von leichten akuten bis zu schweren chronischen Reizungen der Haut reichen, jedoch verschiedene Vor- und Nachteile haben [34, 35]. Eine experimentell-induzierte Hautentzündung mit einer klaren klinischen Relevanz ist die standardisierte Auslösung einer allergischen Kontaktdermatitis. Dieses Modell ermöglicht die Untersuchung von Juckreizparametern bei (zumindest bezüglich Ort und Zeit) standardisierten Ekzemen die durch immunologische Vorgänge in der Haut, und nicht durch artifizielle irritierende exogene Substanzen, hervorgerufen wurden. Hierdurch entsteht, je nach Sensibilisierungsgrad der Probanden, ein mildes bis schweres subakutes Ekzem, dass für verschiedene Fragestellungen untersucht werden kann [36]. Da hier jedoch sensibilisierte Probanden (z.B. Patienten mit einer Kontaktallergie auf Nickelsulfat) bewusst erneut provoziert und damit möglicher Weise die bestehende Kontaktallergie geboostert und verschlimmert wird, sind aus ethischen Überlegung diese Untersuchungen bei uns nicht durchführbar.

In einem andere Ansatz wird eine irritative Hautentzündung mit Natriumlaurylsulfat (sodium lauryl sulfate; SLS) hervorgerufen. SLS ist ein anionisches Detergens, dass aufgrund seiner durch Tenside verursachten Schädigung der Hautbarriere die bei weitem am häufigsten bei Hauttests verwendete reizende Substanz ist [37]. Es wird üblicherweise entweder bei einmaliger längerer Exposition mit einem Patch-Test [37] oder nach wiederholter Exposition über einen Zeitraum von Tagen bis Wochen angewendet.

Material und Methoden

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871

Übersetzung durch die Autorin

Probanden

30 gesunde kaukasische Probanden (Fitzpatrick-Hauttyp II - III, 17 Frauen, 13 Männer im Alter zwischen 18 und 60 Jahren) wurden von mir rekrutiert. Sie sollten in ihrer Anamnese keine atopische Dermatitis (Erlangen Atopy Score unter 10 [38]) und keine Hautläsionen an den Unterarmen aufweisen.

Ekzemindektion

Beim ersten Besuch, unmittelbar nach der Provokation und Beurteilung des Pruritus zu Studienbeginn, erhielten die Probanden von mir einer 250 mL Lösung Natriumlaurylsulfat (SLS) 2% sowie eine Standard 250g Schaumgummirolle mit einer Breite von 5,5 cm. Sie wurden ausführlich aufgeklärt und gebeten, dreimal täglich einen sogenannten „repeated open washing test“ (ROWT) innerhalb eines definierten Bereichs beider volarer Unterarme durchzuführen. Hierfür wird die Schaumgummirolle in die SLS-Lösung eingetaucht und sie dann ca. 50 Mal innerhalb eines definierten Bereichs beider volarer Unterarme leicht hin und her gerollt, wobei der Schaumgummi alle 10 Bewegungen erneut mit der SLS-Waschlösung eingeweicht wurde. Der ROWT wurde an 7 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, gefolgt von einer klinischen Beurteilung der Hautphysiologie entzündeter Hautbereiche im Vergleich zu nicht entzündeten Bereichen. Zwischen diesen Besuchen wurden die Probanden mehrmals von mir gesehen, um die SLS-Anwendung der Lösung zu kontrollieren und zu optimieren, um die Entstehung eines homogenen, milden Ekzems sicherzustellen. Um dieses Ziel zu erreichen wurden Probanden u.a. detailliert darüber aufgeklärt, wie das Ekzem aussehen sollte. Bei Abweichung wurde ich von den Probanden kontaktiert, und ein Termin wurde kurzfristig vereinbart, um die Applikation von SLS zu reevaluieren (Erhöhung oder Verminderung der Zahl von SLS Applikationen).

Hautphysiologische Bewertungen

Die Ekzemintensität wurde klinisch von mir am Ende der Ekzemindektion standardisiert erhoben. Basierend auf der von Frosch und Kligman entwickelten Skala zur Erfassung der Intensität irritativer Ekzeme [39] wurden drei separate, klinisch erfassbare

Ekzemkomponenten bewertet: Erythem, Schuppung und Fissuren. Der Erythem-Score reicht von 0 bis 4 (0 = keine sichtbare Hautveränderung bis 4 = feurig rot mit Ödem), der Schuppen-Score von 0 bis 3 (0 = keine sichtbare Hautveränderung bis 3 = schwer mit großen Schuppen) und der Fissuren-Score von 0 bis 3 (0 = keine sichtbare Hautveränderung und 3 = breite Risse mit Blutung oder Exsudation). Der Ekzemwert wurde als anschließend als Summe aller drei Werte mit Gesamtwerten zwischen 0 und 10 berechnet.

Um Unterschiede zwischen nichtentzündeter und entzündeter Haut zu objektivieren, habe ich während der gesamten Studie an denselben Stellen an beiden volaren Unterarmen der jeweiligen Probanden Hautuntersuchungen zur Erfassung von Veränderungen der entzündeten Haut wie Hautrötung, Abnahme des transepidermalen Wasserverlusts und Hautfeuchtigkeitsverlust durchgeführt. Die Intensität der Hautrötung wurde unter Verwendung eines Mexameters (MX 18, Courage und Khazaka Electronic GmbH, Köln, Deutschland, Werte in willkürlichen Einheiten) gemessen. Mexameter ist ein auf Reflexionsspektroskopie basierendes Gerät, das den Melaningehalt und den Erythemspiegel der Haut misst, wobei letzterer indirekt den Hämoglobingehalt der Haut und damit ihre Blutperfusion widerspiegelt.

Der transepidermale Wasserverlust (TEWL) wurde mit dem offenen Kammersystem Tewameter TM 300 (Courage und Khazaka Electronic GmbH, Köln, Deutschland) aufgezeichnet. TEWL wird in g / m² / h ausgedrückt und spiegelt den Dichtegradienten der Wasserverdunstung aus der Haut und dessen Zunahme durch Wasserverlust aufgrund einer Schädigung der Barrierefunktion wider.

Das Corneometer (CM 820, Courage und Khazaka Electronic GmbH, Köln, Deutschland) wurde verwendet, um die Hautfeuchtigkeit durch Messung der elektrischen Kapazität der Haut (in willkürlichen Einheiten) zu quantifizieren.

Pruritusinduktion und Messung

Ich habe Pruritus an den gleichen Stellen der volaren Oberfläche beider Unterarme vor (nicht entzündete Haut) und nach 7 Tagen nach der SLS-Behandlung (entzündete Haut) induziert. Ungefähr 40 Cowhage Härchen wurden von mir gezählt und dann mit Mikro-Pinzetten aufgenommen, und mit einem behandschuhten Finger in ausgewählten getesteten Bereichen (einer zufälligen kreisförmigen Fläche von 4 cm² auf jedem volaren Unterarm) aufgetragen. Die Härchen wurden von mir dann 45 Sekunden lang mit einer kreisenden Bewegung sanft auf die Haut gerieben. Die Beurteilung des Juckreizes begann unmittelbar nach der Applikation und wurde in den folgenden 30 Minuten jede Minute aufgezeichnet. Ich habe eine 10-cm-visuelle Analogskala (Juckreiz-VAS, von 0 „überhaupt kein Juckreiz“ bis 10, „so

stark wie vorstellbarer, unerträglicher Juckreiz“) verwendet, um den Juckreiz auf beiden volaren Unterarmen aufzuzeichnen.

Am Ende beider Besuche wurden die Probanden gebeten, Unterkomponenten der Juckreizwahrnehmung während der gesamten Testung zu charakterisieren. Die verschiedenen Elemente, die zur Bewertung der Juckreizqualität ausgewählt wurden, wurden dem von Darsow et al. entwickelten Eppendorf-Fragebogen [40] angepasst. Die 8 aufgrund von Voruntersuchungen in unserer Arbeitsgruppe ausgewählten und als am relevantesten erachteten Unterkomponenten (Triebhaft, Brennend, Kribbelnd, Wellenförmig, Schmerzend, Beißend, Kitzelnd und Zwickend) wurden auf einer visuellen Analogskala von 10 cm bewertet (ähnlich dem Juckreiz-VAS, jedoch nur zu einem Zeitpunkt, der dem Gesamtgefühl entspricht, was während der 30 Minuten nach der Induktion von Juckreiz empfunden wurde).

Statistische Analysen und graphische Darstellung

Die statistischen Analysen und die Erstellung der Graphiken erfolgte von mir, mit Beratung von Dr. Hawro, mittels GraphPad Prism 6.0. Zur statistischen Auswertung wurden der Kolmogorov-Smirnov Test, der T-test und der Wilcoxon matched-pairs signed rank test verwendet. Die Korrelation wurde mit dem Pearson-Korrelationstest für parametrische Variablen und mit dem Spearman-Korrelationstest für nicht parametrische Variablen bewertet. Quantitative Daten werden als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben, sofern nicht anders angegeben.

Ein p-Wert von 0,05 wurde als signifikant gewertet.

Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871

Übersetzung durch die Autorin

Eigenschaften der experimentellen Hautentzündung

Innerhalb einer Woche wurde durch die SLS-Anwendung ein leichtes bis mittelschweres, homogenes Ekzem induziert, das klinisch sehr gut wahrnehmbar war (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Der Unterarm eines Probanden vor und nach der Ekzeminduktion mit SLS (eigene unveröffentlichte Bilder aus der Studie)

Da in dieser Untersuchung ein mildes Ekzem induziert wurde, stellten die Werte des „Erythem“ –Scores die Hauptkomponente des Gesamtekzem-Scores (mit Gesamtwerten von 0-10) dar. Am Ende der Induktionsphase erreichten die Erythem-Werte 1.9 ± 0.1 , entsprechend einer moderaten, gleichmäßigen Rötung. Dieser Anstieg des klinischen

Erythem-Scores wurde durch die Daten bestätigt, die mit dem Mexameter erhalten wurden (332 ± 14 gegenüber 216 ± 8 ; $p < 0.001$). Der Schuppungs –Wert (mit einem Mittelwert von 0.16 ± 0.03) und der "Fissuren" –Wert (mit einem Mittelwert von 0.18 ± 0.04), spielten beide nur eine untergeordnete Rolle im Gesamtekzemwert. Zusätzlich zeigte sich die mit Tewameter gemessene Hautbarrierefunktion bei entzündeter Haut signifikant beeinträchtigt: Der TEWL stieg von 7.7 ± 0.6 g / h / m² auf 29.8 ± 2.6 g / h / m² ($p < 0.001$). Die mit dem Corneometer ermittelte Hautfeuchtigkeit wurde durch die SLS-Anwendung ebenfalls signifikant beeinflusst: Die Werte sanken von 34.5 ± 1.4 auf 16.6 ± 1.6 AU ($p < 0.001$).

Hautentzündung erhöht die Intensität des Juckreizes

Es wurde festgestellt, dass Cowhage bei allen Probanden einen stärkeren Juckreiz bei entzündeter Haut hervorruft. Die Fläche unter der Kurve für Juckreiz bei entzündeter Haut war signifikant ($p < 0.001$) größer als die bei nicht entzündeter Haut. Dies entsprach dem deutlichen Unterschied in der maximalen Intensität des Juckreizes (maximale Intensität des Juckreizes von 4.1 ± 0.4 bei nicht entzündeter Haut im Vergleich zu 6.5 ± 0.5 [$p < 0.0001$]) (Abbildungen 1 und 2 von der Publikation).

Bei der Betrachtung aller Probanden zeigte sich die maximale Juckreizintensität bei entzündeter Haut bei 28 der 30 Teilnehmer höher als auf normaler Haut (Abbildung 3 von der Publikation).

Interessanterweise folgten die Kurvenprofile sowohl für nicht entzündete als auch für entzündete Haut einer ähnlichen Kinetik und zeigten einen statistischen Unterschied in der maximalen Intensität des Juckreizes, jedoch nicht bei den anderen Parametern (d. h. Dauer und relative Intensität über die Zeit). Die Juckintensität in beiden Kurven erreichte innerhalb von 3 Minuten einen Höhepunkt und ließ mit der Zeit bis zum Ende des Experiments langsam nach.

Korrelationen mit der maximalen Juckreizintensität

Darüber hinaus bestand eine starke Korrelation ($r = 0.51$, $p = 0.004$) zwischen der maximalen Juckreizintensität bei entzündeter und nicht entzündeter Haut. Dies verdeutlicht, dass die Probanden in Abhängigkeit der Abwesenheit oder des Vorliegens einer Hautentzündung unterschiedliche Juckreizempfindlichkeiten hatten (Abbildung 4 von der Publikation).

Die maximale Pruritusintensität bei entzündeter Haut zeigte jedoch keine Korrelation mit dem Ausmaß der Hautentzündung, wie durch die Korrelation des Gesamt-Ekzem-Scores ($r = 0.21$, $p = 0.14$), mit der Hautbarriere-Integrität (TEWL; $r = 0.15$, $p = 0.22$) oder mit der Hautfeuchtigkeit ($r = -0.03$, $p = 0.91$) festgestellt werden konnte.

Weder Geschlecht noch Alter beeinflussten die maximale Juckreizintensität nach der Provokation mit Cowhage in entzündeter oder nicht entzündeter Haut.

Hautentzündungen verändern die sensorische Wahrnehmung von Juckreiz

Probanden beschrieben Cowhage-induzierten Juckreiz hauptsächlich als "reines Jucken" und "Prickelnd" bei nicht entzündeter Haut, aber mehr "Brennend" als "Prickelnd" bei entzündeter Haut (Abbildung 5 von der Publikation).

Die Qualität des durch Cowhage verursachten Juckreizes war in der Tat zwischen nicht entzündeter und entzündeter Haut unterschiedlich, mit statistisch signifikant stärkerem Brennen und schmerzhaftem Gefühl bei entzündeter Haut ($p < 0.01$). Bei entzündeter Haut korrelierten die Schmerzbewertungen mit der maximalen Juckreizintensität ($r = 0.37$ und $p = 0.03$).

Diskussion

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871

Übersetzung durch die Autorin

In den hier vorgelegten Untersuchungen zeigen wir, dass Cowhage-induzierter Pruritus bei experimentell induzierter entzündeter Haut intensiver und sensorisch anders als bei nicht entzündeter Haut ist.

Profil des Verlaufs der Juckreizintensität entspricht der anderer Studien mit Cowhage Provokation

Das Profil der Juckreizbewertung im Zeitverlauf bestätigt frühere Ergebnisse aus anderen Studien mit Cowhage bei gesunden Probanden [26, 32, 33, 41]. Dies bestätigt die Robustheit des von uns verwendeten Modells und die Aussagen, die wir in dieser speziellen Fragestellung beantworten konnten. Interessanterweise berichteten Papoiu et al. über eine verlängerte und verzögerte Juckreizreaktion bei gesunder Haut von AD-Patienten im Vergleich zu Probanden, ohne dass sich die Mittel- und Spitzenwerte zwischen AD-Patienten und gesunden Probanden unterschieden [26].

Kann das hier verwendete Juckreizmodell auf andere Hauterkrankungen extrapoliert werden?

Es ist wichtig festzuhalten, dass die Vergleichbarkeit unseres Ekzemmodells mit der realen Situation bei entzündlichen Dermatosen eingeschränkt ist. Die der Hautentzündung zugrundeliegenden Mechanismen bei Neurodermitis, Psoriasis oder andern Hauterkrankungen entsprechen nicht den Vorgängen bei einem irritativen Kontaktekzem. Auch wenn die durch SLS hervorgerufene Entzündung klinisch der bei Neurodermitis auftretenden Hautentzündung ähnelt, stellt die Entzündung aufgrund der fehlenden Beteiligung des erworbenen Immunsystems keine Neurodermitis-artige Entzündung dar, und es ist nicht auszuschließen, dass hier andere Effekte auf die Juckreizwahrnehmung vorliegen. Daher sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und eine Extrapolation auf alle Arten von entzündlichen Hauterkrankungen vermieden werden.

In unserem Experiment bleibt die maximale Intensität des Juckreizes unter der bei Patienten mit Neurodermitis typischer Weise angegebenen maximalen Juckreizintensitäten (mittlerer Juckreiz-VAS von 8,3 für eine aufgezeichnete Juckreiz-Episode laut Dawn et al. [42], und „schlimmste“ Juckreiz-VAS von $9 \pm 1,2$ bei chinesischen Patienten mit Neurodermitis [43]). Unsere Studie war jedoch nicht darauf ausgelegt, bei den Probanden einen „maximalen“ Juckreiz zu induzieren, sondern die Eigenschaften des täglichen Juckreizes bei entzündlichen Dermatosen zu reproduzieren, der über verschiedene Zeiträume hinweg sehr unterschiedlich ist. So war ist z.B. die „aktuelle“, also nicht die maximale, Juckreizintensität von Neurodermitis Patienten in einer Studie von Yosipovitch mit einem VAS Wert von 3 angegeben [43].

Cowhage induzierter Juckreiz ist intensiver auf entzündlicher Haut

Interessanterweise wurde in anderen Untersuchungen an gesunden Probanden auf normaler und SLS-entzündeter Haut beschrieben, dass keine Unterschiede in der Juckreiz- und Schmerzintensität nach Provokationen mit Histamin oder Substanz P bestehen [24]. In einer weiteren Studie zeigte IL-31-induzierter Juckreiz keinen Unterschied in der Dauer und maximalen Intensität auf nicht-läsionaler Haut von Patienten mit Neurodermitis und gesunden Kontrollpersonen [44]. Vergleichbar zu unserer mit Cowhage Provokation durchgeführten Untersuchungen ergab jedoch eine andere Studie, dass die durch Tryptase (einem PAR-2-Agonist) induzierte Juckreizintensität bei entzündeter Haut von Patienten mit Neurodermitis im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich erhöht ist [30]. Auch in Untersuchungen in läsionaler und nicht-läsionaler Haut von Patienten mit Neurodermitis konnte ein stärkerer Juckreiz bei Neurodermitispatienten nach Provokation mit Cowhage, nicht aber mit Histamin festgestellt werden [45].

Die hier berichteten Ergebnisse und die bisher publizierten Untersuchungen weisen zusammengefasst darauf hin, dass insbesondere der durch PAR-2 vermittelte Juckreiz in entzündlicher Haut verstärkt und verändert auftritt.

Korrelationen mit Juckreizintensität

Unsere Untersuchungen zeigten keine Korrelation zwischen der maximalen Juckreizintensität auf entzündeter Haut und Alter oder Geschlecht. Diese Ergebnissen stimmen mit denen einer multizentrischen europäischen Studie von Steinke et al. überein, wo das Geschlecht keinen Einfluss auf die Intensität des Juckreizes hat [46]. Jedoch wurde bei weiblichen Patientinnen Pruritus als intensiver beschrieben [47]. Bahali et al. berichteten über einen stärkeren Juckreiz bei weiblichen Patienten, aber keinen Zusammenhang zwischen Alter und Juckreiz [48]. In einer kürzlich durchgeführten Studie zu Prädiktoren für Juckreiz nach Verbrennungen gab es

keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf den Gesamtwert der Juckreizintensität, während das Alter negativ mit dem Juckreiz korrelierte [49].

Außerdem haben wir beobachtet, dass ein erhöhter Juckreiz nicht mit dem Ausmaß der Entzündung korreliert. O'Neill et al. berichteten zuvor auch bei klinischen Untersuchungen über keinen wesentlichen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Hautveränderungen und dem Auftreten und der Intensität von Pruritus, sowohl bei Neurodermitis als auch bei Psoriasis [50]. Bis heute wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen Pruritusintensität und Psoriasisintensität jedoch kontrovers diskutiert [51], eine Studie mit 880 Psoriasis-Patienten beschrieb, dass das Vorhandensein von Pruritus mit der Schwere der Erkrankung korreliert [48]. Bei Neurodermitis-Patienten zeigen die VAS-Bewertungen für Cowhage-induzierten Juckreiz keine Korrelation mit dem EASI-Score [26]. In einer anderen Studie wurde jedoch eine Korrelation zwischen der Intensität des Juckreizes und dem Schweregrad der Neurodermitis (modifizierter SCORAD) gezeigt [52]. Bei der Nickel-Kontakt-Dermatitis stellten Curto et al. eine Diskrepanz zwischen den Spitzen der Juckreizintensität und der Ekzemintensität fest [36].

In unseren Untersuchungen stellten wir ein vermehrtes Auftreten von Schmerzen und Hitzegefühl im Zusammenhang nach Cowhage-Provokation auf entzündlicher Haut fest. Laut Dawn et al., korrelieren das Schmerz- als auch das Wärmegefühl signifikant mit der Juckreizintensität bei Neurodermitis [42]. Bei Psoriasis-Patienten ist Juckreiz auch häufig mit Schmerzen verbunden, jedoch seltener mit Hitzegefühl als bei der Neurodermitis [50]. Die Korrelation des sensorischen Scores korreliert nur während des Pruritus-Peaks in einer von Yosipovitch et al. durchgeführten Studie mit chinesischen Patienten geringfügig mit dem VAS-Score [43].

Korrelation zwischen der maximalen Juckreizintensität bei entzündeter und nicht entzündeter Haut

Personen, die eine höhere maximale Juckreizintensität bei nicht entzündeter Haut aufweisen, nehmen auch einen höheren Juckreiz bei entzündeter Haut wahr, was neue Fragen zur Veranlagung und Verarbeitung von Juckreiz aufwirft. Es scheint ein komplexes Zusammenspiel zwischen peripheren und zentralen Faktoren zu geben, dass unsere Ergebnisse erklären könnte und für eine interindividuelle Veranlagung zum Juckreiz spricht. Dieser Unterschied könnte auf variable Schwellenwerte der peripheren Nervenaktivierung oder der lokalen Innervation, einer unterschiedlichen Expression von „juckenden“ Molekülen in der Haut oder einer verstärkten zentralen Regulation mit möglichen Veränderungen durch

psychologische und soziokulturelle Komponenten bei der Juckreizbewertung bei den Probanden zurückzuführen sein.

Juckreiz ist bei allen bis auf zwei Probanden bei entzündeter Haut erhöht

Die hier beobachtete Zunahme des Juckreizes auf entzündeter Haut könnte ein durch die Entzündung modulierte Ein/Aus-System darstellen. Eine Zunahme der Juckreizintensität scheint zu erfolgen, sobald eine Schwelle „entzündeter Haut“ erreicht ist. Die Intensität des Juckreizes hingegen scheint sich danach unabhängig von der Intensität der Hautentzündung zu entwickeln und abhängig von der individuellen Juckreizempfindung zu sein. Diese Schwelle kann ebenso nachweisbar sein, sobald ein leichtes Ekzem erreicht ist, wie in unserer Studie gezeigt. Infolgedessen sollte die Reduzierung von Hautentzündungen im Mittelpunkt der Behandlung von Juckreiz bei entzündlichen Hauterkrankungen stehen.

Literaturverzeichnis

1. Scholz A: **Der Weg zur Dermatologie.** In: *Geschichte der Dermatologie in Deutschland.* edn.: Springer, Berlin, Heidelberg; 1999: 3-14.
2. Hafenreffer S: **De Prurit,** vol. Nosodochium, in quo cutis, eique adhaerentium partium, affectus omnes, singulari methodo, et cognoscendi et curandi fidelissime traduntur. . Ulm: Typis & expensis Balthasar. Kühnen.; 1660.
3. Metz M, Ständer S: **Chronic pruritus--pathogenesis, clinical aspects and treatment.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010, **24**(11):1249-1260.
4. Ständer S, Schafer I, Phan NQ, Blome C, Herberger K, Heigel H, Augustin M: **Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730.** *Dermatology* 2010, **221**(3):229-235.
5. Weisshaar E: **Epidemiology of Itch.** *Curr Probl Dermatol* 2016, **50**:5-10.
6. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock MA, Goodman C, Faulkner E, Gould C, Gemmen E, Dall T, American Academy of Dermatology A *et al*: **The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology.** *J Am Acad Dermatol* 2006, **55**(3):490-500.
7. Metz M: **Treatments for chronic pruritus outside of the box.** *Exp Dermatol* 2019, **28**(12):1476-1481.
8. Metz M: **Are we facing a change in the treatment of chronic pruritus?** *Br J Dermatol* 2019, **181**(5):877-878.
9. Ständer S, Yosipovitch G: **Switch to Itch-The many novel facets of pruritus research.** *Exp Dermatol* 2019, **28**(12):1371-1372.
10. Simpson S, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M, Solo, and Solo Investigators.: **Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis.** *N Engl J Med* 2016, **375**(24):2335-2348.
11. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, Bobko S, Dalgard F, Elberling J, Garcovich S, Gieler U, Goncalo M, Halvorsen JA, Leslie TA, Metz M, Reich A, Savk E, Schneider G, Serra-Baldrich E, Ständer HF, Streit M, Wallengren J, Weller K, Wollenberg A, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, Dugas M, Weisshaar E, Szepletowski JC, Legat FJ, Ständer S, and Eadv Task Force Pruritus group members. **European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the**

- definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, **32**(7):1059-1065.
12. Ständer S, Kwon P, Hirman J, Perlman AJ, Weisshaar E, Metz M, Luger TA, Group TCPS: **Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial.** *J Am Acad Dermatol* 2019, **80**(5):1395-1402.
 13. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, Bieber T, Misery L, Wollenberg A, Reich A, Ahmad F, and Piketty C: **Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis.** *N Engl J Med* 2020, **382**(8):706-716.
 14. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Gimenez-Arnau AM, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Savk E, Streit M, Tschachler E, Wallengren J, and Ständer S: **European S2k Guideline on Chronic Pruritus.** *Acta Derm Venereol* 2019, **99**(5):469-506.
 15. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Bayer G, Kremer AE, Legat FJ, Maisel P, Mettang T, Metz M, Nast A, Niemeier V, Raap U, Schneider G, Ständer HF, Staubach P, Streit M and Weisshaar E: **S2k Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pruritus - update - short version.** *J Dtsch Dermatol Ges* 2017, **15**(8):860-872.
 16. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darsow U, Streit M, Metze D, Luger TA, Greaves MW, Schmelz M, Yosipovitch G, and Bernhard JD: **Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch.** *Acta Derm Venereol* 2007, **87**(4):291-294.
 17. Kempkes C, Buddenkotte J, Cevikbas F, Buhl T, Steinhoff M: **Role of PAR-2 in Neuroimmune Communication and Itch.** In: *Itch: Mechanisms and Treatment.* edn. Edited by Carstens E, Akiyama T. Boca Raton (FL); 2014.
 18. Hawro T, Fluhr JW, Mengeaud V, Redoules D, Church MK, Maurer M, Metz M: **Polidocanol inhibits cowhage - but not histamine-induced itch in humans.** *Exp Dermatol* 2014, **23**(12):922-923.
 19. Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Ständer S, Schmelz M: **Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions.** *Acta Derm Venereol* 2019, **99**(13):1201-1209.
 20. Andersen HH, Sorensen AR, Nielsen GA, Molgaard MS, Stilling P, Boudreau SA, Elberling J, Arendt-Nielsen L: **A Test-Retest Reliability Study of Human Experimental Models of Histaminergic and Non-histaminergic Itch.** *Acta Derm Venereol* 2017, **97**(2):198-207.
 21. Schmelz M, Schmid R, Handwerker HO, Torebjork HE: **Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres.** *Brain* 2000, **123** Pt 3:560-571.

22. Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH: **Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin.** *Pain* 1989, **38**(1):99-107.
23. Hawro T, Lehmann S, Deuring E, Weller K, Altrichter S, Church MK, Maurer M, Metz M: **Comparison of pruritus and sensory qualities induced by capsaicin, histamine and cowhage.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, **33**(9):1755-1761.
24. Thomsen JS, Sonne M, Benfeldt E, Jensen SB, Serup J, Menne T: **Experimental itch in sodium lauryl sulphate-inflamed and normal skin in humans: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of histamine and other inducers of itch.** *Br J Dermatol* 2002, **146**(5):792-800.
25. Shelley WB, Arthur RP: **Mucinain, the active pruritogenic proteinase of cowhage.** *Science* 1955, **122**(3167):469-470.
26. Papoiu AD, Tey HL, Coghill RC, Wang H, Yosipovitch G: **Cowhage-induced itch as an experimental model for pruritus. A comparative study with histamine-induced itch.** *PLoS One* 2011, **6**(3):e17786.
27. Namer B, Carr R, Johanek LM, Schmelz M, Handwerker HO, Ringkamp M: **Separate peripheral pathways for pruritus in man.** *J Neurophysiol* 2008, **100**(4):2062-2069.
28. Ringkamp M, Schepers RJ, Shimada SG, Johanek LM, Hartke TV, Borzan J, Shim B, LaMotte RH, Meyer RA: **A role for nociceptive, myelinated nerve fibers in itch sensation.** *J Neurosci* 2011, **31**(42):14841-14849.
29. Weinkauf B, Dusch M, van der Ham J, Benrath J, Ringkamp M, Schmelz M, Rukwied R: **Mechano-sensitive nociceptors are required to detect heat pain thresholds and cowhage itch in human skin.** *Eur J Pain* 2016, **20**(2):215-222.
30. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA, Schmelz M: **Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin.** *J Neurosci* 2003, **23**(15):6176-6180.
31. LaMotte RH, Shimada SG, Green BG, Zeltzman D: **Pruritic and nociceptive sensations and dysesthesias from a spicule of cowhage.** *J Neurophysiol* 2009, **101**(3):1430-1443.
32. Kosteletzky F, Namer B, Forster C, Handwerker HO: **Impact of scratching on itch and sympathetic reflexes induced by cowhage (*Mucuna pruriens*) and histamine.** *Acta Derm Venereol* 2009, **89**(3):271-277.
33. Papoiu AD, Valdes-Rodriguez R, Nattkemper LA, Chan YH, Hahn GS, Yosipovitch G: **A novel topical formulation containing strontium chloride significantly reduces the intensity and duration of cowhage-induced itch.** *Acta Derm Venereol* 2013, **93**(5):520-526.
34. Fluhr JW, Kelterer D, Fuchs S, Kaatz M, Grieshaber R, Kleesz P, Elsner P: **Additive impairment of the barrier function and irritation by biogenic amines and sodium**

- lauryl sulphate: a controlled in vivo tandem irritation study. *Skin Pharmacol Physiol* 2005, **18**(2):88-97.
35. Fluhr JW, Kuss O, Diepgen T, Lazzerini S, Pelosi A, Gloor M, Berardesca E: **Testing for irritation with a multifactorial approach: comparison of eight non-invasive measuring techniques on five different irritation types.** *Br J Dermatol* 2001, **145**(5):696-703.
 36. Curto L, Carnero L, Lopez-Aventin D, Traveria G, Roura G, Gimenez-Arnau AM: **Fast itch relief in an experimental model for methylprednisolone aceponate topical corticosteroid activity, based on allergic contact eczema to nickel sulphate.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, **28**(10):1356-1362.
 37. Tupker RA, Willis C, Berardesca E, Lee CH, Fartasch M, Agner T, Serup J: **Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis.** *Contact Dermatitis* 1997, **37**(2):53-69.
 38. Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP: **Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and in the general population.** *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989, **144**:50-54.
 39. Frosch PJ, Kligman AM: **The soap chamber test. A new method for assessing the irritancy of soaps.** *J Am Acad Dermatol* 1979, **1**(1):35-41.
 40. Darsow U, Scharein E, Simon D, Walter G, Bromm B, Ring J: **New aspects of itch pathophysiology: component analysis of atopic itch using the 'Eppendorf Itch Questionnaire'.** *Int Arch Allergy Immunol* 2001, **124**(1-3):326-331.
 41. Hawro T, Lehmann S, Altrichter S, Fluhr JW, Zuberbier T, Church MK, Maurer M, Metz M: **Skin provocation tests may help to diagnose atopic dermatitis.** *Allergy* 2016, **71**(12):1745-1752.
 42. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rasette N, Yosipovitch G: **Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire.** *Br J Dermatol* 2009, **160**(3):642-644.
 43. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL: **Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus.** *Int J Dermatol* 2002, **41**(4):212-216.
 44. Hawro T, Saluja R, Weller K, Altrichter S, Metz M, Maurer M: **Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge.** *Allergy* 2014, **69**(1):113-117.
 45. Andersen HH, Elberling J, Solvsten H, Yosipovitch G, Arendt-Nielsen L: **Nonhistaminergic and mechanical itch sensitization in atopic dermatitis.** *Pain* 2017, **158**(9):1780-1791.

46. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, Augustin M, Bobko S, Garcovich S, Legat FJ, Misery L, Osada N, Reich A, Savk E, Serra-Baldrich E, Streit M, Szepietowski JC, Weger W, Dugas M and Ständer S: **Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial.** *J Am Acad Dermatol* 2018, **79**(3):457-463 e455.
47. Ständer S, Stumpf A, Osada N, Wilp S, Chatzigeorgakidis E, Pfleiderer B: **Gender differences in chronic pruritus: women present different morbidity, more scratch lesions and higher burden.** *Br J Dermatol* 2013, **168**(6):1273-1280.
48. Bahali AG, Onsun N, Su O, Ozkaya DB, Dizman D, Topukcu B, Uysal O: **The relationship between pruritus and clinical variables in patients with psoriasis.** *An Bras Dermatol* 2017, **92**(4):470-473.
49. Kwa KAA, Pijpe A, Rashaan ZM, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, van Loey NE: **Course and Predictors of Pruritus Following Burns: A Multilevel Analysis.** *Acta Derm Venereol* 2018, **98**(7):636-640.
50. O'Neill JL, Chan YH, Rapp SR, Yosipovitch G: **Differences in itch characteristics between psoriasis and atopic dermatitis patients: results of a web-based questionnaire.** *Acta Derm Venereol* 2011, **91**(5):537-540.
51. Szepietowski JC, Reich A: **Pruritus in psoriasis: An update.** *Eur J Pain* 2016, **20**(1):41-46.
52. Hachisuka J, Takeuchi S, Kido M, Fukiwake N, Furue M: **Severity of disease, rather than xerosis, correlates with pruritus in patients with atopic dermatitis.** *Int J Dermatol* 2009, **48**(4):374-378.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fiona André, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakterisierung der Bedeutung von Entzündung der Haut auf die Wahrnehmung von Juckreiz“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Fiona André hatte folgenden Anteil an die folgende Publikation:

Publikation: F. André, J.W. Fluhr, T. Hawro, M.K. Church, M. Maurer, M. Metz,
„Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin“,
Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2019

Beitrag im Einzelnen:

Literaturrecherche im Vorfeld der Arbeit, Ethikantrag, Protokollerstellung und CRF-Erstellung, Rekrutierung der Probanden, selbstständige Durchführung der Messungen mit Datenerfassung, statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse, Erstellung der Graphiken, Erstellung eines Posters zur Vorstellung der Ergebnisse auf nationalen Kongressen, Verfassen und Überarbeiten des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"DERMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 63 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Dermatology	3,787	8.107	0.016170
2	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY	26,450	6.898	0.035000
3	JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY	28,457	6.448	0.038800
4	BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY	26,280	6.129	0.034830
5	Pigment Cell & Melanoma Research	4,430	6.115	0.007840
6	Advances in Wound Care	1,543	5.200	0.005240
7	JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY	9,711	4.287	0.019840
8	CONTACT DERMATITIS	5,484	4.275	0.003800
9	JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE	4,421	3.675	0.007260
10	DERMATOLOGIC CLINICS	1,988	3.214	0.002940
11	MELANOMA RESEARCH	2,356	3.135	0.004620
12	ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA	5,818	3.127	0.009260
13	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY	2,160	3.018	0.003200
14	WOUND REPAIR AND REGENERATION	5,625	2.952	0.006310
15	MYCOSES	3,378	2.793	0.004990
16	JOURNAL OF DERMATOLOGY	4,252	2.788	0.007490
17	JOURNAL DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT	2,216	2.743	0.003870
18	LASERS IN SURGERY AND MEDICINE	5,052	2.726	0.003950
19	EXPERIMENTAL DERMATOLOGY	6,104	2.608	0.010760
20	Dermatitis	1,051	2.576	0.001930
21	DERMATOLOGIC SURGERY	7,308	2.471	0.008080
22	International Wound Journal	2,644	2.380	0.004900

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871

<https://doi.org/10.1111/jdv.15871>

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871
<https://doi.org/10.1111/jdv.15871>

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871
<https://doi.org/10.1111/jdv.15871>

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871
<https://doi.org/10.1111/jdv.15871>

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):202–206. doi:10.1111/jdv.15871
<https://doi.org/10.1111/jdv.15871>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Veröffentlichungen in peer-reviewed journals

André F, Fluhr JW, Hawro T, Church MK, Maurer M, Metz M. Characterization of cowhage-induced pruritus in inflamed and non-inflamed skin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Aug 16. doi: 10.1111/jdv.15871. (Impact Factor: 4.287)

Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy. 2017 Jan;47(1):19-36. doi: 10.1111/cea.12870. (Impact Factor: 1.484)

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden, die immer Vertrauen in mich gehabt haben. Ein großer Dank an alle, die mich in meinem Lebensweg begleitet haben, insbesondere meinem Doktorvater Prof. Metz und meinen Kollegen von der Charité. Danke an meine Kollegen und Vorgesetzten in Innsbruck: ihr seid wie eine Familie für mich in meinem geliebten Tirol!